Aus der Universitäts-Hautklinik Marburg.
(Direktor: Prof. Dr. Ruete.)

Ueber den Wert der Meinicke-Mikro-Reaktion.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen

Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Wilhelm Calaminus
Approb. Arzt aus Langendiebach.

MARBURG
Buchdruckerei von Joh. Hamel
1926.

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 14. Oktober 1926.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Herr Professor R u e t e.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554609_0042

Ueber den Wert der Meinicke-Mikro-Reaktion.

Die serodiagnostischen Methoden zum Nachweis der Lues sind in den letzten Jahren durch die Trübungs- und Trübungsflockungsreaktionen erheblich bereichert worden. Wenn auch alle diese Methoden nach Dold, Bruck, Hecht, Sachs-Georgi, Meinicke, Kahn usw. die Wassermann'sche Reaktlon als Standart-Reaktion nicht verdrängen konnten, so haben sie außer dem Vorzug der einfachen Technik und Billigkeit sich doch als Kontrollreaktionen Geltung verschafft und werden jetzt auch allgemein neben dieser ausgeführt. Im Streben nach weiterer Vereinfachung der Technik suchte man die Makro-Methode in Mikro-Methoden umzuändern. Während die Wassermann'sche Reaktion in dieser Hinsicht Schwierigkeiten machten, konnte die Meinicke-Trübungsreaktion verhältnismäßig leicht in die Mikromethode übergeführt werden und waren bald günstige Ergebnisse dieser neuen Modifikation durch Dohnal, Niederwieser, Meinicke, Rietschel und Post nachzuweisen.

Meiner Arbeit liegt nun der Zweck zu Grunde, an Hand von serologischen Untersuchungen die Meinicke-Mikro-Reaktion auf ihren sero-diagnostischen Wert im Verhältnis zur Wassermann'schen Reaktion und Meinicke-Trübungs-Reaktion nachzuprüfen.

Bevor ich auf den praktischen Teil meiner Arbeit eingehe, möchte ich kurz eine Schilderung der wichtigsten und gebräuchlichsten Trübungs- und Trübungs-Flockungs-Re-

aktionen zum serologischen Nachweis der Lues vorausschicken.

Schon bald nach der Bekanntgabe der Wa. R. setzten Versuche ein, diese komplizierte Komplement-Bindungsreaktion durch Fällungs- und Flockungs-Reaktionen zu ersetzen. Die einen versuchten diese Fällungen und Flockungen zwischen Syphilis-Serum und chemisch-charakterisierten Substanzen zu erreichen in der Annahme, daß sie als Bestandteil des „Antigens" bei der Komplement-Bindungs-Reaktion eine Rolle spielten. Hierher gehören die Versuche von Porges-Meier mit Lecithin, von Elias mit glykocholsaurem Natrium + Cholesterin. Ein anderer Teil legte besonderen Wert auf die Untersuchung von Globulinfällungen (Klausner: Dest. Wasser; Bruck: Salpetersäure, Milchsäure, Alkohol). Zu einem praktisch verwertbaren Resultat führten jedoch diese Arbeiten nicht. Eine dritte Gruppe mischt nun, wie bei der Komplement-Bindungs-Reaktion, Organextrakt + Syphilisserum und sucht den bei der Komplementbindungsmethode nicht wahrnehmbaren Fällungsvorgang durch bestimmte Modifikationen der Technik sichtbar zu machen.

Als erster wies Jakobsthal bei Mischung von Syphilisserum + Organextrakt eine eigenartige Schollenbildung im Ultramikroskop nach. Bruck und Hidaka berichteten 1911 über Versuche, wie dies ultramikroskopisch sichtbare Praezipität makroskopisch zur Anschauung gebracht werden kann. Es wurden 0,2 ccm Serum in physiologischer Kochsalzlösung mit einer bestimmten Extraktdosis versetzt, 24 Stunden bei 2—4° gehalten und elektrisch zentrifugiert. Nach Aufschütteln des Zentrifugats zeigte sich bei Syphilisseren eine deutlich makroskopisch sichtbare Flockung. Diese Versuche waren damals zur praktischen Verwertung nicht empfohlen worden.

Im Jahre 1922 nun überprüfte Bruck nochmals seine Reakfion und gab folgende Technik dafür an:

Zu 50 ccm alkoholischem Herzextrakt, am besten

Menschenherzextrakt, wurden 25 ccm physiologische NaCl-Lösung unter ständigem Schütteln langsam zugegeben. Ist dies geschehen, so gibt man noch schnell 25 ccm physiologische NaCl-Lösung hinzu. – Zu 0,2 ccm bei 56° ½ Stunde lang inaktiviertem Serum gibt man 0,8 ccm 10%ige NaCl-Lösung zu. Dann gibt man von der vorher gut aufgeschüttelten Extraktsuspension 0,2 ccm zu, schüttelt um und zentrifugiert 20 Min. lang. — Entnimmt man dann die Röhrchen der Zentrifuge, so sieht man die Flüssigkeit vollkommen klar und an der Oberfläche ein Häutchen. Bei leichtem Umschütteln verteilt sich das Häutchen und geht bei negativen Seren in eine diffuse Trübung ohne Flocken und bei positiven Seren in äußerst charakterisistische kleine Flöckchen über. Bruck fand eine völlige Uebereinstimmung mit der Wa. R. in 98,6% der Fälle.

Die Hecht'sche Flockungsreaktion ist eine praktisch brauchbare Methode, um mit freiem Auge eine Flockung sichtbar zu machen. Es handelt sich hierbei um eine Ausflockung alkoholischen Rinderherzextraktes durch das Patientenserum. Das Prinzipielle dabei ist die fraktionierte Antigenverdünnung, d. h. der Zusatz von NaCL-Lösung in zwei Etappen, die durch eine Zwischenzeit des „Reifens" getrennt sind.

1922 veröffentlichte ein amerikanischer Arzt, Kahn, eine neue Flockungsreaktion. Wie alle Praezipitationsreaktionen besteht auch diese Kahn'sche Reaktion in einer Zusammenmischung von Serum + Antigen. Das Serum wird unverdünnt angewandt; das Extrakt (Antigen) hat einen sehr hohen Antigentiter; NaCl wird nur so wenig zugesetzt als eben notwendig ist, um den Extrakt in Lösung zu halten. Die klinischen Resultate sind sehr befriedigend. Diese Reaktion wird als eine verhältnismäßig einfache und sicher arbeitende Methode in Kombination mit der Wa. R. empfohlen und besonders in Amerika augewandt.

Die Sachs-Georgi'sche Reaktion ist eine Ausflockungsmethode und besteht in dem Mischen von mensch-

lichem Blutserum mit geeignet hergestellten cholesterinierten Extrakten.

Dold berichtete 1921 über eine Trübungsreaktion. Er ist der Ansicht, daß sowohl der Komplementbindungsreaktion nach Wassermann, als auch den Flockungsreaktionen nach Sachs-Georgi und Meinicke primär der gleiche Reaktionsvorgang, nämlich eine Praezipitation zu Grunde liege, wobei die Ausflockung der Extraktlipoide nach den Befunden von Scheer, Eppstein, Paul und Niederhoff das Wesentliche sei. Diese Ausflockung trete meist sofort nach Zusatz luetischer, d. h. positiver Sera zu der gebrauchsfertigen Extraktverbindung ein, durchlaufe dann ein kolloidales Stadium und ende schließlich mit grob-disperser Flockenbildung. Dieses kolloidale Stadium der Flockenbildung falle in die allererste Zeit nach Zusatz des positiven Serums zum Extrakt. Dold ging nun von dem Gedanken aus, dieses Anfangsstadium der Flockung makroskopisch sichtbar zu machen. — Die Sachs-Georgi'sche Reaktion war zur Sichtbarmachung dieses fein-dispersen Stadiums nicht geeignet, da 1) die Volumina der Proben für die beabsichtigte makroskopische Betrachtung zu klein waren, und 2) die Extraktverdünnungen, wenn man nach der Flockungsvorschrift handelt, zu grob-dispers ausfallen und eine weitere Trübung bei Zusatz der positiven Sera nicht mehr beobachtet werden kann. Um hierfür bessere Bedingungen zu schaffen, brauche man einen mittleren Dispersitätsgrad. Dold gab nun folgende Reaktionsvorschriften an:

Er gab zu 0,4 ccm inaktiviertem Serum 2 ccm 1 : 11 verdünnten cholesterinierten Rinderherzextrakt. Die Verdünnung des Extraktes erfolgt in der Weise, daß die benötigte Extraktmenge in ein Erlenmeierkölbchen gebracht und dann die zehnfache Menge neutraler physiologischer NaCl-Lösung langsam unter fortwährendem Schütteln des Kölbchens zugegeben wird. Die Extraktverdünnung weist dann eine deutliche Opaleszenz, jedoch keine stärkere Trübung auf. — Die Sera sollen wie bei der Wa. R., mög-

lichst klar und nicht haemolytisch sein. Es werden dann die durch $^1/_2$-stündiges Erwärmen auf 55° inaktivierten Sera in Dosen von 0,4 ccm direkt mit den 2 ccm der oben beschriebenen Extraktverdünnung vermischt.

Ist die Reaktion angesetzt, so kommen die Röhrchen für 2—3 Stunden in den Brutschrank bei 37° C. Es empfiehlt sich, vor dem Ablesen dieselben 1—2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen zu lassen (Dold, 1. Modifikation). Daneben stellt man sowohl die Extrakt als Serumkontrolle an; desgleichen empfiehlt es sich, jede Versuchsreihe mit einem sicher negativen und einem sicher positiven Serum zu beginnen.

Die Ablesung kann schon nach 1 Stunde erfolgen. Jedoch empfiehlt Dold mit Rücksicht auf die langsamer reagierenden Fälle, eine Ablesung nach 3—4 Stunden vorzunehmen. Vor dem Ablesen müssen die Röhrchen gut durchgeschüttelt werden, da bei positiven Seren die gröberen Flocken sich leicht zu Boden setzen und dadurch die überstehende Flüssigkeit klar wird, wodurch leicht bei oberflächlicher Betrachtung ein derartiges Serum negativ erscheinen kann. Positiv gilt ein Serum, wenn es trüber ist als Serum- und Extraktkontrolle; negativ, wenn die Versuchsprobe nicht trüber als Serum- und Extraktkontrolle erscheint. Ist es nur trüber als eine Kontrolle, so bezeichnet man es noch mit negativ. Es gehört also zur positiven Diagnose, daß es deutlich trüber ist als beide Kontrollen.

Läßt man die Proben nach erfolgter „Frühablesung“ (Trübungsreaktion) noch 1 Tag stehen, so kann die „Spätablesung“ (Flockungsreaktion) erfolgen.

Dold hat später seine Reaktion durch die sog. „Formolkontrolle“ ergänzt. Sie beruht darauf, daß das Formalin die Eigenschaft hat, die normalerweise eintretende Praezipitation zwischen luischen Seren und Extraktmischung zu hemmen, bezw. aufzuheben. Zu diesem Zwecke wird jedem Versuchsröhrchen ein Vergleichsröhrchen zugegeben, dem 2 Tropfen einer 5%igen Formollösung zugesetzt war. —

Hierdurch ist das Ablesen wesentlich einfacher gestaltet uud man hat nur darauf zu achten, ob der Inhalt des Versuchsröhrchens trüber ist als der des Kontrollröhrchens. Nach Dold ist eine ‚Spätablesung' hierbei überflüssig.

Die Dold'sche Reaktion führte sich gut ein und wird von vielen Autoren sogar für spezifischer als die Wa. R. bezeichnet.

Meinicke hat nun kurz nachher auch eine Trübungsreaktion empfohlen. Der Hauptunterschied besteht in der Verwendung seines in ganz bestimmter Weise gewonnenen Extraktes. Er verwandte Aetherextrakte aus Pferdeherzen, denen er als Verstärkungsmittel für die Trübung Cholesterin und Balsamum tolutanum hinzufügte. Meinicke selbst bezeichnet diesen Tolubalsamzusatz als das charakteristische Merkmal, während Sachs in der Cholesterinierung das wesentliche Moment sucht.

Die Technik dieser Reaktion ist wie folgt:

Eine beliebige Menge des in der Adler-Apotheke in Hagen i. W. bezogenen Originalextraktes wird in ein weithalsiges Gefäß gegeben; dazu kommt schnell die 10-fache Menge 2%iger NaCl-Lösung; das Ganze wird dann durch Hin- und Hergießen gut vermischt. Reagenzröhrchen sowie Meßgefäße und Pipetten werden gut auf 37° vorgewärmt. Je 1 ccm dieser Extraktverdünnung wird in möglichst gleichweite Röhrchen zu je 0,4 ccm Serum hinzugefügt. Die Versuchsröhrchen kommen zunächst 1 Stunde in den Brutschrank bei 37°. Dann wird das Resultat mit bloßem Auge gegen ein helles Fenster abgelesen (Erst-Ablesung). Die negativen Proben sind durchsichtig geblieben, die positiven zum größten Teil so stark getrübt, daß die Flüssigkeit vollkommen undurchsichtig geworden ist. Nach weiterem 2-stündigen Brutschrankaufenthalt werden die Ergebnisse noch einmal in der gleichen Weise abgelesen (2. Ablesung). Ein Teil der Sera (die stark getrübten) werden sich dann vielfach infolge der eingetretenen Ausflockung wieder etwas aufgehellt haben, während die leichten Trübungen der schwach

positiven Sera sich verstärkt haben. Während der Nacht kommen dann die Röhrchen wieder in den Brutschrank; am nächsien Morgen werden die Resultate nochmals abgelesen.

Diese M. T. R. 1 wurde von verschiedenen Seiten nachgeprüft. Es zeigte sich dabei, daß sie zwar in einem höheren Prozentsatz der Luesfälle positiv reagierte, daß jedoch dieser Vorteil durch sehr viele unspezifische Reaktionen erkauft worden war (2—3,1%).

Munter sah derartige unspezifischen Befunde bei Grippe, Hautausschlägen, Scabies, Angina-Plaut-Vincenti, Ulcus molle, Ulcera cruris, Leucaemie, Tuberculose usw. —

Auf Grund dieser Resultate konnte dieser Modifikation der M. T. R. nicht die gleiche Bedeutung wie der Wa. R. bei der Serodiagnostik der Lues zugesprochen werden.

Im Januar 1923 teilten nun Meinicke und Grün Abänderungen der M. T. R. mit. Zunächst fanden sie, daß nur ganz bestimmte Sorten von Tolubalsam für ihre Reaktion in Frage kommen und zweitens der Cholesterinzusatz zum Organextrakt vollkommen entbehrlich sei. Desgleichen empfahlen sie die Trübungsreaktion jedesmal mit mehreren Extrakten anzusetzen und die Sera bei 50° zu inaktivieren. Die Technik blieb sonst die gleiche; die Ablesung erfolgte nach einstündigem Aufenthalt der Serum-Extrakt-Gemische bei 37° im Brutschrank.

Im April 1923 gaben nun Meinicke und Grün eine weitere Vereinfachung ihrer Reaktion an. Das Inaktivieren der Sera wurde aufgegeben; die Sera sollen aktiv untersucht werden, da es sich herausgestellt hatte, daß andernfalls unspezifisch-positive Reaktionen auftraten. Die Serum-Extrakt-Gemische werden nur noch bei Zimmertemperatur und nicht mehr bei 37° gehalten; die NaCl-Lösung soll 3, nicht mehr 2%ig sein; die Serummenge 0,2, nicht 0,4 ccm betragen. Weiterhin wird die Ansetzung einer Formolkontrolle wie bei der Dold'schen Reaktion empfohlen.

Die Technik dieser dritten Modifikation der M. T. R.

ist nun folgende: Man gibt 0,2 ccm eines gut zentrifugierten aktiven Serums in 4 saubere Reagensröhrchen. Den Röhrchen 2 u. 4 fügt man, da sie zur Kontrolle dienen sollen, 1 Tropfen einer 1:5 mit Aqua dest. verdünnten (20%) Formalinlösung zu und läßt sie etwa ¼ Stunde einwirken. Die abgemessene Menge Extrakt und 3%ige NaCl-Lösung gibt man in passende Gefäße und läßt diese etwa 10 Min. im Wasserbad bei 45% anwärmen. Die Temp. des Wasserbades soll nicht unter 37° heruntergehen. Nun mischt man schnell den ersten Extrakt mit der 3%ig. NaCl-Lösung und fügt von der frischen Extraktverdünnung den beiden ersten Röhrchen je 1 ccm zu. Mit dem zweiten Extrakt verfährt man in der gleichen Weise und gibt die zweite Extraktverdünnung dem dritten und vierten Röhrchen zu. Man hat also von jedem Extrakt 1 Serumröhrchen mit Formalin und eines ohne Formalin. Die Versuchsröhrchen werden gut durchgeschüttelt und bleiben 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Danach liest man mit bloßem Auge, indem man aus 2 m Entfernung gegen ein helles Fenster sieht, die Versuchsergebnisse ab. Ist das Fensterkreuz noch deutlich zu erkennen, so ist das Serum negativ, andernfalls positiv.

Die M. T. R. wurde von vielen Seiten nachgeprüft und als zuverlässige, billige und einfache Methode als Vergleichsreaktion zur Wa. R. empfohlen; sie besitzt eine größere Reaktionsbreite, d. h. sie wird früher positiv und später negativ.

Um die Technik dieser Reaktionen nun noch weiter zu vereinfachen, arbeiteten Meinicke und Dohnal die M. T. R. zu der Meinicke-Mikro-Reaktion um.

Eine eingehende Schilderung und genaue Angabe der Technik brachte Dohnal schon 1923. Er benutzte zur Blutentnahme ca. 10 cm lange, 0,4—0,8 mm Lumen besitzende, beiderseits offene Glaskapillaren, die bis auf ein 1,5— 2 cm langes Endstück, welches blutfrei bleiben muß, mit Blut angefüllt werden. Das Blut wird durch Einstich mit Nadel oder Lanzette gewonnen; das blutfreie Ende dieser Kapillaren

— er empfiehlt 3—5 Kapillare von jedem Patienten mit Blut zu füllen — wird nun an einer kleinen Flamme zugeschmolzen, das blutige Ende bleibt vorerst offen. Soll eine Versendung oder längere Aufbewahrung stattfinden, so kann es durch Eintauchen in flüssiges Paraffin geschlossen werden. Mit einer Feile wird dann nahe dem offenen Ende der Kapillare, jedoch noch im Bereiche der Blutsäule, angeritzt und abgebrochen. Das an dem abgebrochenen Kapillarende haftende fadenförmige Blutgerinnsel wird vorsichtig aus jeder Kapillare herausgezogen und entfernt. Darauf werden die Kapillaren etwa 2—3 Min. zentrifugiert. Die Kapillare wird dann knapp oberhalb des Erythrocytensediments angeritzt und abgebrochcn. Darauf erfolgt Ansaugung in eine Pipettenkapillare bis zum Teilstrich 0,2. Nun wird Extrakt in der von Meinicke angegebenen Verdünnung bis zur Marke 0,1 nachgesaugt. Das Serum ist durch eine Luftblase von dem Extrakt getrennt und tritt zuerst in die Pipettenkugel. Das Reagens wird dann in vertikaler Stellung der Pipette nachgezogen. Ist die Extraktmischung fertig, so gibt man 1 Tropfen auf einen sauberen Objektträger und bedeckt mit einem Deckglase. Da die Flüssigkeitsschicht unter dem Deckglase nicht zu gering sein soll, so empfiehlt Dohnal vorher ein mit Vaseline bestrichenes Frauenhaar auf den Objektträger zu legen. Darauf erfolgt die mikroskopische Betrachtung im Dunkelfeld. Hierbei findet man äußerst charakteristische Bilder.

Die negative Reaktion zeigt zahllose, lebhaft tanzende, coccenartige Kügelchen auf milchigem Grunde (die sog. Microsomen). Die stark positive Reaktion zeigt dagegen große schneeflockenartige bläulich-weiße, bewegungslose Gebilde auf pechschwarzem Grunde ohne Microsomen. Zwischen diesen beiden extremen Bildern gibt es selbstverständlich Uebergänge. Selbst schwächste, makroskopisch nach Meinicke nur als verdächtig zu bezeichnende Reaktionen, zeigen noch ein deutliches Bild: Zahlreiche, aus etwa 2—5 Mikro-

somen zusammengesetzte Flocken neben sehr vielen Mikrosomen.

Diese eben geschilderten Bilder erhält man 1 Stunde nach Beginn der Reaktion. Natürlich können auch bereits schon viel früher positive Reaktionen entstehen, jedoch soll die endgültige Ablesung, wie Meinicke vorschreibt, erst nach 1 Stunde erfolgen.

Dohnal prüfte nun an über 1700 Seren die von ihm angegebene Mikromethode der M. T. R. nach. Die Resultate waren durchaus günstig und deckten sich bei einer Vergleichsreihe von 900 Seren mit der Wa. R. und völlig mit den diesbezüglichen Erfahrungen der Originalmakromethode der M. T. R. Er glaubt, daß dadurch die volle praktische Brauchbarkeit und die der Makromethode nicht nachstehende Sicherheit der Mikromethode experimentell bewiesen ist. Zur Erzielung konstanter Resultate legt Dohnal auf Grund von Versuchen besonderen Wert auf exakte Mischungsverhältnisse. Versuche haben nämlich gezeigt, daß Mischungsfehler die Reaktion beeinflussen. Serumverminderung kann einmal Verstärkung, ein anderesmal Abschwächung, ja selbst Negativwerden der Reaktion bedingen; Serumvermehrung kann bald abschwächend bald verstärkend wirken. In der Regel findet man bei stark WaR. pos. Seren bei Serumverminderung bessere Reaktionen. Er glaubt, daß diese mutmaßliche Reaktionshemmung durch Reaginüberschuß bedingt sei. In diese Gruppe gehören auch jene Seren, die bei starker WaR. mit der M. T. R. nur schwach oder überhaupt nicht erkennbar reagieren. Diese können dann durch Verdünnung (manchmal bis 50%), welche dann natürlich einen Zusatz von negativem Serum nötig macht, zur maximalen Reaktion gebracht werden. Bei weiterer Verdünnung verliert dann die Reaktion kontinuierlich wieder an Stärke. Desgleichen hält er außer einem genauen Mischungsverhältnis die Temperatur während des Reaktionsablaufes für sehr wichtig. Die Temperatur während der Reaktion soll nach Meinicke = 15—25° betragen, Dohnal ist jedoch

der Ansicht, daß luetische Seren bei 23° eine vollständigere Reaktion zeigen als bei 15°, ja, daß tiefere Temperaturen bei einer kleinen Anzahl von Seren sogar Versager bedingen. Das Reaktionsoptimum ist demnach also abhängig von der Reaktionstemperatur und zwar derart, daß dasselbe für sinkende Temp. bei sinkender Reaginkonzentration liegt. Bei der praktischen Ausführung der Versuche empfiehlt er deshalb vergleichende Versuche bei gleicher Temp. vorzunehmen. Die besten Resultate ergäbe durchschnittlich der Ablauf der Reaktion bei 22—24°. Positive Ergebnisse bei 15° hält er in ihrer Spezifität für sehr zweifelhaft. Im weiteren weist Dohnal auf die Abhängigkeit des Reaktionsausfalles der M. T. R. vom Trübungszustand der Extraktverdünnung hin. Die Schwierigkeiten liegen besonders bei Reihenuntersuchungen vor, da durch die Nachtrübung die Reaktivität der Extraktverdünnung am Schluß der Reihe eine andere sein kann und nicht ohne weiteres mit dem Anfang der Reihe zu vergleichen ist. Bei den Mikromethoden, die mehr Zeit zur Mischung in Anspruch nehmen als die Makromethoden, sind diese Verhältnisse besonders störend. Die Extraktnachtrübung bei Zimmertemperatur zeigt bei Dunkelfeldbetrachtung Folgendes:

1) „Vergrößerung der tanzenden Extraktteilchen (Mikrosomen) und das Schwärzerwerden des Anfangs stark milchigen Grundes; also wahrscheinlich durch Anlagerung ultravisibler Extraktteitchen an die Mikrosomen, deren Kugelform erhalten bleibt, bedingt.

2) Zusammentreten der Mikrosomen zu Flocken nach Art einer positiven Reaktion (Eigenflocken des Extraktes)".

Diese beiden Prozesse bei der Nachtrübung sind abhängig sowohl von dem verwendeten Extrakt als auch von der Temperatur. Hält man die Temp. bei der Mischung auf der Höhe von 43°, so tritt vornehmlich der erste Prozeß auf. Ein solches Extrakt ist für die Makroreaktion nicht mehr brauchbar, jedoch sehr gut für die Mikro-Methode. Im Dunkelfeld hat ja diese Trübung (Mikrosomenvergröße-

rung) keinerlei Aehnlichkeit mit der positiven Reaktion (Mikrosomen Flockung bezw. Verklumpung) und gibt deshalb oft mit schwach positiven Seren noch gute Reaktionen. — Diese stark in der Wärme nachgetrübten und offenbar auf der Höhe der Flockungsbereitschaft stehenden Extraktverdünnungen geben jedoch auch leicht unspezifische Reaktionen und dies besonders, wenn der Reaktionsablauf bei niederer Temperatur stattfindet (z. B. bei 15°). Versuche, durch Alkalizugabe diese Nachtrübung zu verzögern, führten zu keinem befriedigenden Resultat. Es wurde sogar eine schwächende Wirkung auf den Reaktionsablauf festgestellt, was bei schwach-positiven Reaktionen oft völliges Ausbleiben derselben bedingte. Aus diesem Grunde kann Dohnal die Alkalisierung in ihrer jetzigen Form nicht empfehlen,

Für das angegebene Capillarverfahren empfiehlt er das Arbeiten in kurzen Reihen von 8—10 Gliedern bei mittelschwach nachtrübenden Extrakten. Da zu geringe Schichtdicke des Reaktionsgemisches die Flockung hemmen kann, empfiehlt er als Regulator derselben, wie bereits schon oben erwähnt, das Einlegen eines Frauenhaares. Ist nach 1 Std. das Resulat noch zweifelhaft, so empfiehlt er eine zweite Ablesung nach 2 Stdn., doch muß dabei an eine eventuelle unspezifische „Nachflockung" besonders beim Arbeiten mit stark nachgetrübten Extraktverdünnungen und bei niederer Temperatur gedacht werden. Da die Nachflockung bei verschiedenen Extrakten verschieden ist, so sind bei Verwendung eines neuen Extraktes Vorversuche unbedingt nötig. Dohnal kommt zu dem Schluß, daß bei Beachtung und Konstanthaltung der geschilderten Reaktionsbedingungen die Verläßlichkeit der Reaktion auf eine allen Anforderungen entsprechende Höhe gebracht werden kann.

Meinicke selbst befaßte sich im Sommer 1924 zum ersten Male mit der neuen Reaktion. Da die Extraktverdünnungen sehr schnell nachtrübten, sodaß man uur sehr wenig Präparate herstellen konnte, empfahl er das Stabili-

sieren der 3%igen NaCl-Lösung mit Soda. Desgleichen war das Mischen mit der Leucocytenmischpipette sehr umständlich und für Massenuntersuchungen nicht geeignet. Er empfahl deshalb das Mischen von Serum und Extraktverdünnung mit geeichten Platinösen.

Auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Innsbruck im September 1924 und auf der Südwestdeutschen Dermatologentagung in Würzburg im Oktober 1924 berichtete Meinicke über seine Versuche und gab folgende Technik für die Meinicke-Mikro-Reaktion an:

„Gewinnung der Sera: Mit einem kleinen Skalpell bezw. einem Blutschnepper sticht man das Ohrläppchen, die Fingerbeere oder die Zehe des Patienten an und läßt einen großen Blutstropfen austreten. Diesen fängt man in einer etwa 10 cm langen, beiderseits offenen Capillare auf, die eine lichte Weite von 1,2 bis 1,3 mm hat. Das Blut fließt ohne weiteres in die Capillare ein, wenn man sie mit dem einen offenen Ende in ungefähr wagrechter Haltung in den Blutstropfen hält. Man füllt die Capillare nur höchstens zu $^2/_3$ ihrer Länge und verfährt mit einer zweiten Capillare ebenso, um gegebenenfalls bei Bruch der einen eine kleine Ersatzmenge Blut zur Verfügung zu haben. Das von Blut freie Capillarende wird an einer kleinen Flamme zugeschmolzen, wobei man Erhitzen der Blutsäule zu vermeiden hat. Will man die Capillare versenden, so hat man das bluthaltige Ende ebenfalls zu verschließen und zwar durch vorsichtiges kurzes Eintauchen in flüssiges Stearin oder Wachs einer Kerze. Untersucht man dagegen das Serum im eignen Laboratorium, so bleibt das bluthaltige Capillarende offen. Man läßt die Capillare wagerecht einige Stunden oder bis zum anderen Tage an einem kühlen Ort liegen, bis sich das Serum abgeschieden hat. Dann zentrifugiert man die Blutprobe, indem man die Capillare mit dem zugeschmolzenen blutfreien Ende nach unten in ein Zentrifugenglas stellt. Das Serum sammelt sich beim Zentrifugieren in der Mitte der Capillare an; darunter liegt die

kleine Blutkuchensäule und darüber ist eine Luftsäule. Man bricht die Capillare einmal im lufthaltigen und darnach im serumhaltigen Teil nach Anfeilen durch und hat nun in dem Capillarbruchstück das reine Serum für die Versuche zur Verfügung.

Bereitung der Extraktverdünnung: In eine 3%ige Kochsalzlösung löst man reine kristallisierte Soda im Verhältnis 1 : 100. Diese 1%ige Sodastammlösung verdünnt man mit 3%iger Kochsalzlösung weiter auf 1 : 60 und 1 : 80 (-Sodagehalt: 1 : 6000 und 1 : 8000). Man kann natürlich auch noch beliebige Zwischenstufen einschalten. In zwei Reagensröhrchen von 13 — 14mm lichter Breite gibt man je 1 ccm der käuflichen MTR.-Extrakte, in zwei andere Röhrchen je 10 ccm der Sodakochsalzlösungen, erwärmt alle Röhrchen im Wasserbad von 40 — 45° für 5 — 10 Min. und mischt in der für die MTR. vorgeschriebene Weise, indem man die Salzlösung schnell in die betr. Extraktröhrchen gießt, die Flüssigkeit sofort wieder zurückkippt und dies noch einmal wiederholt. Die frischen Extraktverdünnungen sind bei auffallendem Lichte trübe, bei durchfallendem Lichte (2 m Abstand vom Fenster) aber gut durchscheinend, opaleszierend. Läßt man die beiden Reagensröhrchen ruhig stehen, so trübt die Flüssigkeit in ihnen etwas nach, am schnellsten und stärksten in dem Röhrchen mit dem Sodagehalt von 1 : 8000, langsamer und geringer in dem mit 1 : 6000 Soda. Man wählt für die Versuche diejenige Sodakonzentration, bei der nach 20 Min. die Flüssigkeitssäule noch immer etwas durchscheinend ist. Nach meinen Erfahrungen liegt der richtige Konzentrationsgrad stets swischen einem Sodagehalt von 1 : 6000 bis 1 : 8000. Für die Mikro-Reaktion gilt im übrigen wie für die MTR. die Regel: Je heller und durchsichtiger die Extraktverdünnung, desto schärfer die positiven Resultate, bis schließlich zu große Dichte bei der MTR. durch Eigentrübung, bei der Mikro-Methode durch Eigenflockung das Ablesen der Versuchsergebnisse stört. Nach diesen Gesichtspunkten hat

man rein empirisch den optimalen Sodagehalt für jeden Extrakt auszutitrieren. Man kann dann ein für alle mal mit dieser Sodalösung arbeiten.

Eichen der Platinösen: Aus Platindraht von etwa 0,8 mm Durchmesser biegt man eine Oese von ca. 5 mm lichter Weite und zwei andere von 2 mm Weite. Man gießt die Extraktverdünnung in ein Schälchen und entnimmt mit der großen Oese einen Tropfen, den man unter leichtem Druck auf einen graden Objektträger absetzt. Aus diesem Tropfen entnimmt man dann 5 mal einen Tropfen mit der kleinen Oese und setzt die einzelnen kleinen Tropfen in der Nachbarschaft des großen ab Nach 5maligem Entnehmen muß die Flüssigkeit ungefähr aufgebraucht sein, der letzte Tropfen muß sich schon nur mit Mühe fassen lassen. Er wird im allgemeinen etwas kleiner sein als die zuerst entnommenen. Bleibt noch viel Flüssigkeit nach 5maligem Entnehmen zurück, so ist die große Oese zu groß, bezw. die kleine zu klein. Kann man nur 3 oder 4 kleine Oesen aus dem großen Tropfen fassen, so ist die große Oese zu klein, bezw. die kleine relativ zu groß. Man biegt dann seine Oesen entsprechend anders und erreicht es auf diese Weise sehr schnell, richtig geeichte Oesen zu erhalten.

Ausführung der Meinicke-Mikro-Reaktion: Man läßt eine frisch bereitete Extraktverdünnung einige Minuten nachreifen und gibt sie dann in ein kleines, etwa kubisches Glasschälchen, das etwa 15 ccm Flüssigkeit hat. Das zu untersuchende Serum bläst man aus dem Capillarbruchstück in die Höhlung eines hohlen Objektträgers oder in ein kleines Uhrschälchen. Mit der großen Oese entnimmt man einen Tropfen Extraktverdünnung und setzt ihn auf einen fettfreien geraden Objektträger ab. Mit einer Oese faßt man etwas Serum und verreibt die Serumöse gut mit dem Extrakttropfen. Dann bedeckt man das Ganze mit einem Deckgläs'chen und bringt dies Schichtpräparat in eine feuchte Kammer, die man sich mit einfachen Mitteln improvisieren kann. Oder man legt aus der Verreibung von

Serum und Extraktverdünnung einen hängenden Tropfen an. Will man das Serum zu weiteren Untersuchungen aufbewahren, so läßt man es wieder in das Capillarbruchstück oder in eine andere Capillare zurückfließen."

Das Ablesen der Versuchsergebnisse erfolgt, nachdem die Präparate 1 Stde. bei Zimmertemperatur (17 — 20° C.) gelegen haben, unter dem Mikroskop. Bei der Beobachtung des Schichtpräparates sieht man im Dunkelfeld bei negativer Reaktion ein milchgraues Gesichtsfeld, das mit zahllosen dichtstehenden, lebhaft tanzenden, kleinen, hellen, gleichgroßen Punkten angefüllt ist.

Die positive Reaktion zeigt ein nicht graues sondern schwarzes Gesichtsfeld mit dicken, glänzend-weißen, sternförmigen Partikeln, daneben noch eine geringe Zahl kleiner, tanzender Punkte. Im Gegensatz zur negativen Reaktion ist das Gesichtsfeld leer und ruhig geworden,

Bei schwachen Reaktionen sind die Zusammenballungen kleiner, mit mehr oder weniger zahlreichen, tanzenden Punkten.

Die negativen Bilder sind, selbst noch nach 3 Stdn. vollkommen unverändert, während bei den positiven Reaktionen der Untergrund noch bedeutend schwärzer und ruhiger, die Flocken gröber und die Zahl der freischwingenden Mikrosomen kleiner geworden ist.

Bei Beobachtung der Reaktion im hängenden Tropfen (schwaches Okular, gute Lichtquelle, ziemlich starke Lichtabblendung) sieht man bei negativer Reaktion ein optisch leeres Gesichtsfeld, oder hier und da aufleuchtende allerkleinste, tanzende Pünktchen. Bei stärkerem Okular und bei Verwendung der Oelimmersionslinse kann man sich natürlich diese Mikrosomen noch besser sichtbar machen.

Stark positive Reaktionen zeigen am Tropfenrand sternförmige Zusammenballungen und nach dem unteren Tropfenpol zu werden die Konglomerate immer zahlreicher und größer und sind bei ganz stark positiven Reaktionen

schon nach 1 Stunde zum größten Teil am Tropfenpol angesammelt.

Bei schwach-positiven Reaktionen findet man am Tropfenrand ganz kleine Flockenbildung. Das Gesichtsfeld ist sonst ähnlich dem negativen Versuch. Die Flocken sind noch klein, werden aber nach dem Tropfenpol zu allmählich größer und dichter.

„Das dichte Beieinanderstehen der Flocken und ihre Größenzunahme nach den unteren mittleren Tropfenschichten zu ist durchaus charakteristisch für eine positive Reaktion".

Eine zweite Ablesung kann auch hier wie bei der Dunkelfeldbeobachtung nach einer weiteren Stunde erfolgen. Desgleichen hat man aber bei dem hängenden Tropfen noch die Möglichkeit einer Spätablesung am folgenden Tage, ähnlich der Kuppelablesung der M. T. R. nach Elkeles. Man kann hierbei schon mit bloßem Auge bei stark positiver Reaktion eine Sedimentierung erkennen, die als ein scharf begrenzter weißer Punkt in vollkommen schwarz erscheinender Flüssigkeit bemerkbar ist. Je schwächer die Reaktion, desto kleiner und unschärfer begrenzt ist dieser weiße Punkt. Der negative Versuch ergibt einen vollkommen gleichmäßig grau gefärbten Tropfen.

Im Mikroskop zeigen derartige 16—24 Stunden alte hängende Tropfen bei schwacher Vergrößerung und stark positiven Seren am Tropfenpol ein charakteristisches dichtes Maschennetz gelblich-brauner Flecken; bei schwach-positiven ein kleineres Maschenwerk und noch isoliert liegende Flocken, bei negativen Versuchen am Tropfenpol meist unregelmäßig gestaltete Verunreinigungen durch Staub, Fasern und dergl., aber keine Flockenbildung.

Um Fehlern bei der Mikroreaktion vorzubeugen, ist es unbedingt nötig, 1) jegliche fettige Verunreinigung von Objektträger uud Deckglas zu beseitigen, 2) in nicht zu kaltem Raum und mit nicht zu stark nachgereiften und infolgedessen eigenflockenden Extraktverdünnungen zu arbeiten.

Meinicke kommt zu dem Schluß, daß bei Ausschaltung dieser Fehlerquellen die Mikro-Methode der Makro-Reaktion mindestens an Schärfe gleichkommt und eine zuverlässige einfache und elegante Methode des Syphilisnachweises darstellt.

In einer Erwiederung Meinickes auf die Ausführungen Dohnals weist er besonders darauf hin, daß dessen Verfahren die Meinicke-Mikro-Reaktion viel zu umständlich gestaltet. Da ja die Reaktion ein praktisches Verfahren sein soll, so muß man eben die Versuchsanordnung wählen, die im Durchschnitt sich am besten eignet. Er empfiehlt für die Praxis das feste Verhältnis von einem Teil Serum und fünf Teilen Extraktverdünnung und einer Reaktionstemperatur von 20°, da hierbei im Durchschnitt das beste Reaktionsergebnis erzielt würde. Was nun das Stabilisieren des Extraktes mit Alkali anbelangt, so sind bei einiger Uebung einwandfrei scharfe und nicht abgeschwächte Versuchsergebnisse zu erzielen. Man muß nur immer größere Extraktmengen (1 ccm) auf einmal verdünnen, da bei kleineren Mengen die Extraktverdünnungen leicht auseinanderreißen und ausflocken. Im Weiteren empfiehlt Meinicke das Ablesen im hängenden Tropfen, da dabei eine geringe Nachtrübung der Extraktverdünnung nicht stört.

Post hat nun an etwa 500 Seren die Meinicke-Mikro-Methode an der hiesigen Hautklinik angestellt. Er benutzte bei der Ausführung zwei gleich große nicht geeichte Platinösen. Mit der einen, vorher ausgeglühten Platinöse brachte er dann einen Tropfen Serum auf den sorgfältig mit Aether gereinigten Objektträger, mit der anderen Oese 3 Tropfen Extraktgemisch. Diese 4 Tropfen vereinigte er dann mit einem fünften Tropfen Extraktverdünnung und verrieb sie gut. Der ganze Ausstrich wurde dann mit einem Deckglas bedeckt, in eine feuchte Kammer gebracht und nach ½ bis 1 Stde. im Dunkelfeld untersucht.

Er konnte dabei feststellen, daß die Mikro-Reaktion sich fast völlig mit der Makromethode der M. T. R. deckte

und teilweise sogar die erste und einzige Reaktion war, die einen positiven Luesnachweis erbringen konnte.

Meine Versuche mit der Meinicke-Mikro-Reaktion wurden an der hiesigen Hautklinik an etwa 600 Seren angestellt. Die Seren stammten größtenteils aus den hiesigen Kliniken, einige Blutproben waren von auswärtigen Aerzten zugesandt. Bei der Ausführung der Reaktion benutzte ich eine nicht geeichte Platinöse, die vor jeder Benutzung sorgfältig ausgeglüht wurde. Die frisch bereitete Ertraktverdünnung — Extrakt war aus der Adlerapotheke in Hagen bezogen — wurde einige Minuten nachreifen lassen. Die Präparate wurden auf dieselbe Weise wie Post angab, angefertigt und nach $^1/_2$ bis 1 Stunde untersucht.

Bei der Dunkelfelduntersuchung zeigten sich dieselben charakteristischen Bilder wie sie von Dohnal, Meinicke, Post etc. beschrieben worden sind. Das negative Bild zeigt zahllose tanzende Mikrosomen auf grauem, milchigem Grunde. Bei charakteristisch positivem Ausfall der Reaktion sieht man mehr oder weniger zahlreiche Verklumpungen auf schwarzem Grunde und keine Mikrosomen. Je nach Stärke der Reaktion sind die Verklumpungen kleiner mit mehr oder weniger zahlreichen Mikrosomen.

Meine Versuche zeitigten folgende Ergebnisse:

Von 600 Seren reagierten in der WaR. und MMR. übereinstimmend 568 Seren = 74,7 % und zwar übereinstimmend negativ 444 Seren = 74 %. übereinstimmend positiv 92 Seren = 15,3 %. Totale Differenzen zwischen der WaR. und MMR. fand ich in 32 Fällen = 5,3 %; darunter 2 anscheinend unspezifische Ausfälle der MMR = 0,3 %, während die WaR. anscheinend auch in 2 Fällen unspezifische Resultate zu verzeichnen hatte = 0,3 %.

Von den 28 differierenden Fällen reagierten 28 Fälle in der WaR. negativ und der MMR. positiv.

Mit der MTR. differierten 26 Fälle. Dabei reagierten 25 in der MTR. negativ und der MMR. positiv. Das umgekehrte Verhältnis bestand in einem Fall.

Die Fälle von differierenden Ergebnissen zwischen WaR., MTR. und MMR seien hier wiedergegeben:

Nr.	Name u. Arzt	Krankheit	WaR.	MTR.	MMR.
1	H. Nerv-Kl.	progr. Paral.	—	—	+
2	D. „	Tabes	—	—	+
3	K. Dr. Kr.	Lues lat.	—	—	+
4	K. Dr. J.	Lues I	—	—	+
5	P. Dr. Kr.	Trichophytie	—	—	+unspez.
6	B.	Lues lat.	—	—	+
7	H. Med. VIII	Bronchitis	E III +++	—	—
8	V. Nerv. Kl.	Ateriosel.	++++	—	+
9	M. Dr. K.	Lues lat.	—	—	+
10	K. Dr. Kr.	Lues lat.	E II +++	—	+schwach
11	Sch. Nerv. Kl.	Lues cerebri	—	—	+
12	Kr. Fr. Kl.	?	E III +++	—	—
13	M. Dr. H.	Lues lat.	—	—	+
14	B. Haut-Poli.	Lues lat.	—	—	+schwach
15	R. Haut-Kl.	Lues II	—	+	+
16	Cl. Med. Kl. X	?	—	+	+
17	M. Prof. R.	?	—	—	+
18	St. Hautkl. III	Lues II	E I +	+schwach	+
			E II + III +++		
19	St. „ . III	Lues lat.	—	+	+
20	H. Nerv. Kl.	Progr. Paral.	—	+schwach	+
21	R. Dr. Kr.	Lues I	—	—	+
22	M. Dr. Kr.	Lues lat.	—	—	+schw.
23	G. Dr. Kr.	Lues II	—	+	+
24	S. Frauenkl.	?	—	—	+
25	M. „	Gravid.	—	+unspez.	+
26	III Dr. Kr.	Lues I	—	—	+
27	L. Dr. Kr.	Lues lat.	—	—	+
28	B. Dr. Kr.	Lues lat.	—	—	+
29	Th. Dr. Kr.	Lues lat.	—	—	+
30	H. Dr. Kr.	Lues I	—	—	+
31	J. Med. Kl.	Lungen Tbc.	—	+	+unsp.
32	K. Dr. J.	?	—	+	+

Nr	Name u Arzt	Krankheit	WaR.	MTR.	MMR.
33	C. Haut-Poli.	Lues lat	?	—	+
34	S. Haut-Poli.	Lues lat.	—	+	+
35	R. Hautkl. lil	Lues lat.	—	+	+

An Hand dieser Tabelle kann man feststellen, daß die Meinicke-Mikro-Reaktion in 19 Fällen positiv (+) war, während die WaR. und MTR. noch negativ (—) bezw. schon wieder negativ (—) geworden waren. Es handelt sich hierbei in der Mehrzahl um Fälle metaluetischer Erkrankungen und alter Lues.

Jedoch auch in 4 frischen Luefällen (4, 21, 26, 30) war die MMR. die einzigste Reaktion, die bereits schon positiv (+) war.

Zusammenfassend kann ich über das Ergebnis meiner Versuche sagen:

1) Die Meinicke-Mikro-Reaktion ist eine äußerst einfache, billige und bei genauer Versuchsanordnung zuverlässige Reaktion des serologischen Lues-Nachweises.

2) Die Meinicke-Mikro-Reaktion besitzt eine weitere Reaktionsbreite als die M. T. R. und die WaR. (siehe Fälle 1—6 u. 9, 11, 13, 14, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 35).

3) Die Meinicke-Mikro-Reaktion ist bei Säuglingen und in Fällen, wo eine Blutentnahme scnwierig ist, eine wertvolle Bereicherung.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Ruete für die freundliche Ueberlassung der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

H. Boas, Untersuchungen über die Flockungs-Reaktion von Kahn. Dermat. Ztschr., Bd. 43.

C. Bruck, Die Serodiagnose der Syphilis durch Ausflockung. Dt. Med. Wochenschr. 1922.

P. Dohnal, Meinicke-Mikro-Reaktion. 1923. Dermat. Wochenschr. Bd. 77, Nr. 34.

P. Dohnal, Zur Methodik der Meinicke-Mikro-Reaktion. 1925. Dermat. Wochenschr., Bd. 80, Nr. 10 und 11.

H. Hecht, Die Grundlagen einer neuen Flockungsreaktion bei Syphilis. Arch. f. Dermat. und Syph. Bd. 136.

F. Kasper, Die Dold'sche Trübungs- und Flockungsreaktion, 925. Dermat. Wochenschr. Bd. 80, Nr. 18.

J. Krechel, Erfahrungen mit der Bruck'schen Flockungsreaktion Dermat. Ztschr., Bd. 39.

Meinicke, Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde. Innsbruck 1924.

Meinicke, Tagung der Gesellschaft südwestdeutscher Dermatologen in Würzburg. Okt. 1924.

Meinicke, Die Meinicke-Mikro-Reaktion auf Syphilis. 1925. Med. Klinik. Nr. IV.

Meinicke, Zur Methodik der Meinicke-Mikro-Reaktion. 1925. Dermat. Wochenschr. Bd. 80. Nr. 26.

E. Nathan, Zur serologischen Diagnose der Syphilis mittels Ausflockung nach Sachs und Georgi. 1918. Med. Kl. Nr. 41.

Niederwieser, Unsere Erfahrungen über die Mikro-Meinicke-Reaktion. 1924. Wien. Klin. Wochenschr. Nr. 37.

W. Post, Ueber die Meinicke-Mikro-Reaktion. Dermat. Ztschr. Bd. 45.

Sachs u. Georgi, Zur Serodiagnostik der Syphilis mittels Ausflockung durch cholesterinierte Extrakte. 1918. Med. Kl. Nr. 33.

G. Sato, Die Brauchbarkeit der Trübungsreaktion für die Serodiagnose der Syphilis. Dermat. Ztschr., Bd. 39.

G. Sparmann, Bedeutung der Auswertung nach oben und unten bei den Reaktionen nach WaR. und Sachs-Georgi. 1923. Dt. Med. Wochenschr.

R. Strempel, Der serologische Luesnachweis mit den Trübungsreaktionen nach Dold und Meinicke. Dermat. Ztschr., Bd. 43.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, *Wilhelm Calaminus*, Sohn des Sanitätsrates Dr. *Calaminus* und seiner Ehefrau Anna geb. Schwenk, evgl. Konfession, ist am 30. Dezember 1900 zu Langendiebach Prov. Hessen-Nassau geboren. Vom 6. Lebensjahre ab besuchte er die dortige Volksschule und vom Jahre 1910 ab das Gymnasium. Am 21. Juni 1918 wurde er zum Heere eingezogen und am 21. 11. 1918 wieder aus dem Heeresdienste entlassen. Er bereitete sich dann auf einer Privatschule und teils selbst zur Reifeprüfung vor. Bei dem Provinzialschulkollegium in Cassel kam er zwecks Zulassung zu einem Kriegsteilnehmerkursus ein und wurde dies ihm auch unter der Bedingung zugebilligt, daß er vorher den Nachweis der Primareife erbringen müsse. Am 5. Sept. 1919 legte er diese Prüfung am staatlichen Gymnasium zu Hanau ab und trat am 15. 11. 1919 in den Kriegsteilnehmerkursus am Kaiser-Wilhelms-Gymnasium zu Frankfurt a. M. ein. Nach der am 10. 3. 1920 bestandenen Reifeprüfung besuchte er vom S. S. 1920 ab die Universität Marburg. Am 5. Nov. 1922, nach 5 semestrigem Studium, bestand er die ärztliche Vorprüfung. Das erste klinische Semester — das W. S. 1922/23 — verbrachte er in Marburg. Im S. S. 1923 besuchte er die Universität Würzburg. Im W. S. 23/24 kehrte er wieder nach Marburg zurück und beendete am 17. Juli 1925 das Medizinische Staatsexamen. Vom 8. Aug. 1925 bis 15. Okt. 1925 war er an der Univ.-Klinik und Poli-Klinik für Ohren-, Nasen-, Halskrankheiten und vom 16. Okt. 1925 bis 8. Aug. 1926 in der Med. Univ.-Poliklinik als med. prakt. tätig.

Seine akademischen Lehrer waren:

In Marburg:

v. Auwers, Bonhoff, Burckhardt, Esch, Freudenberg, Göppert, Gürber, Hildebrand, Hofmann (†), Kehl, Korschelt, Kutscher, Läwen, Meyer (†), E. Müller, W. Müller, Moog, Richarz (†), Ruete, Schäfer, Scharnke, Schwenkenbecher, Stargardt, Sterts, Strecker, Uffenorde, Veit, Versé, Zangemeister.

In Würzburg:

Flury, Köllner, König, Lehmann, Morawitz, Schmid II, Zieler.